

# ФАРМАКОЛОГИЯ

С.А. Лихачев, Ю.Н. Рушкевич

## ФОКАЛЬНЫЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТОНИИ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ БОТУЛОТОКСИНА А В БЕЛОРУССИИ

ГУ НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии МЗ РБ, г. Минск

Мышечная (или торсионная) дистония (МД) – хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы с преимущественным поражением экстрапирамидных образований, характеризующееся нерегулярно и неритмично повторяющимися изменениями мышечного тонуса в различных мышечных группах (чаще лица, шеи и конечностей), приводящими к произвольным движениям или фиксированным позам.

В зависимости от топографии и клинических особенностей дистонического синдрома, вовлечения в патологический процесс различных областей тела, выделяют различные типы МД, которые, тем не менее, объединены общими признаками. Существует несколько классификаций МД.

Раздел «Дистонии» в МКБ X, позволяющий учесть основные этиологические и типологические формы заболевания [3]

G. 24 Дистония

G. 24.0 Дистония, вызванная лекарственными средствами

G. 24.1 Идиопатическая семейная дистония

G. 24.2 Идиопатическая несемейная дистония

G. 24.3 Спастическая кривошея

G. 24.4 Идиопатическая рото-лицевая дистония

G. 24.5 Блефароспазм

G. 24.8 Прочие дистонии

G. 24.9 Дистонии неуточненные

В практическом отношении для клинического невролога удобна классификация Marsden (1987), позволяющая выделить форму МД, ее распространенность, функциональные нарушения:

1. Фокальная дистония. В процесс вовлечена одна анатомическая область тела человека

- блефароспазм
- оромандибулярная дистония
- спастическая кривошея
- писчий спазм
- амбулаторный спазм стопы
- камптокормия
- спастическая дисфагия
- спастическая дисфония

Первые две формы иногда объединяют термином краниальная дистония.

2. Сегментарная дистония. В процесс вовлечены две и более области тела.

3. Генерализованная дистония. В процесс вовлечены две и более несмежных области тела.

4. Гемидистония. В процесс вовлечены конечности или все тело по гемипиту.

5. Мультифокальная дистония. Сочетание двух и более фокальных форм.

Необходимо иметь так же представление и о классификации МД по этиологическому признаку.

Классификация МД по этиологическому фактору:

1. Первичная (идиопатическая) форма

а) раннее начало, прогрессирующее течение, генерализованная форма

б) позднее начало, обычно не прогрессирующее течение, фокальная или сегментарная форма

2. Вторичная (симптоматическая) форма

а) дистонические синдромы в связи с органическим поражением мозга (детский церебральный паралич, опухоли и др.)

б) лекарственные дистонические синдромы (после приема нейролептиков и др. препаратов)

в) дистонические синдромы в связи с наследственными заболеваниями (болезни Вильсона-Коновалова, Гентингтона и др.)

Таким образом, МД может быть первичная и симптоматическая. Кроме этого, основные формы фокальных дистоний необходимо отличать от фенотипически схожих за-

болеваний недистонической природы. Чаще всего в клинической практике встречаются спастическая кривошея и блефароспазм.

Деформации шеи, сопровождающиеся кривошей, могут быть врожденными и приобретенными. К врожденным относятся мышечная кривошея (К), обусловленная недоразвитием одной из т. sternocleidomastoideus (т. scm), т. trapezius (т. t), т. levator scapulae (т. ls); крыловидная шея, при которой К возникает из-за особого расположения кожных складок; мальформации шейного отдела позвоночника - синдром Клиппель-Фейля, клиновидные шейные позвонки, наличие шейных ребер [1,5]. Врожденная кривошея, исключается путем анализа анамнеза, общего статуса больного и рентгенографии шейного отдела позвоночника.

К приобретенным деформациям шеи, помимо спастической кривошеи как фокальной МД, относятся психогенная, истерическая К; дерматогенная К, обусловленная грубыми деформациями кожи шейной области; миогенная К., вследствие острых и хронических миозитов шеи при малярии, сифилисе, дифтерии, тифе; спондилогенная К, возникающая при заболеваниях тел, суставных образований и связочного аппарата шейной области и т.д.; рефлекторная К, рассматривается как проявление анталгической позы при заболеваниях среднего уха, абсцессов шейного отдела и т.д.; компенсаторная К, при которой больной подсознательно занимает вынужденное положение с целью уменьшения головокружения, двоения и т.д.; К в следствии болезни Гризеля [1]. Для исключения описанной патологии больной подлежит первичному обследованию, включающему оценку анамнеза, общего неврологического, оториноларингологического статуса, рентгенографии шейного отдела позвоночника, общего и биохимического анализа крови.

Аналогичным образом блефароспазм бывает фокальной формой МД; истерический, рефлекторный, обусловленный болевым синдромом при невралгии тройничного нерва либо других прозопагиях; симптоматический, при поражении глаз, придаточных пазух носа.

Дифференциальный диагноз проводится с помощью дополнительного обследования больных: осмотра окулиста, оториноларинголога, психоневролога, рентгенографии прида-

точных пазух носа. Конечно, тщательное клиническое обследование больного осуществляется только в тех случаях, когда диагноз МД невозможно установить, пользуясь диагностическими критериями Марсдена и Харрисона (1975):

1. Наличие дистонических поз и движений
2. Отсутствие перинатальной и неонатальной патологии
3. Отсутствие сопутствующих заболеваний в анамнезе или приеме лекарств, которые могли бы привести к дистонии
4. Отсутствие очаговой и проводниковой неврологической симптоматики
5. Нормальные результаты лабораторных и параклинических явлений.

Таким образом, диагноз МД основан на клиническом анализе патологически избыточных движений. Существуют единые для всех форм МД критерии диагностики, которые подчеркивают все исследователи этого заболевания [1, 2, 4]. Их девять, первая отражает дистоническую позу, остальные - нестабильность, динамичность клинической картины МД:

1. Наличие дистонической позы (по О.Р. Орловой). Основные дистонические позы и синдромы приведены в таблице.
2. Диссоциация нарушения функции пораженной области. Например, больной с писчим спазмом хорошо пишет мелом на доске, в то же время один вид карандаша приводит к мышечному спазму кисти.
3. Зависимость проявления МД от положения тела и физической нагрузки: они усугубляются в положении стоя и при ходьбе.
4. Зависимость проявления МД от эмоционального состояния больного.
5. Наличие корригирующих жестов, которые позволяют больным уменьшить выраженность дистонии. Например, больные со спастической кривошеей иногда предотвращают насильственный поворот головы легким прикосновением рукой к подбородку.
6. Парадоксальные кинезии: смена локомоторного стереотипа -больной с дисфонией может петь.
7. Ремиссии.
8. Инверсия функциональных наруше-

ний. Направление насильственного поворота головы при спастической кривошеи может меняться.

9. Сочетание фокальных форм МД и переход их из одной в другую. Таким образом, для любой формы МД характерны два основных синдрома:

- наличие дистонической позы
- динамичность клинического течения процесса.

Локализация и вид дистонической позы позволяет диагностировать форму МД. При этом большое значение имеет выделение фокальных форм, поскольку именно их клиника определяет тактику лечения МД. Генерализованная, сегментарная и т.д. дистонии рассматриваются как сочетание фокальных форм.

Лечение МД сложная медицинская проблема, требующая упорства и терпения и от врача, и от больного. При МД могут наблюдаться преимущественно тонические или клонические мышечные сокращения, или их сочетания. В зависимости от преобладания типа сокращения и его интенсивности применяют следующие лекарственные средства:

- бензодиазепины (диазепам, клоназепам)
- противосудорожные (карбамазепин)
- антихолинэргические (циклодол, тремблекс, атропин, паркопан, акинетон)
- $\beta$ -блокаторы (пропронолол)
- допаминовые агонисты (препараты леводопы, бромкриптин, лизурид)
- допаминовые антагонисты (галоперидол, амантадин)
- снижающие тонус (баклофен)
- нейролептики (пимозид, этаперазин, лепонекс, эглонил)

Препарат и его дозы подбираются врачом для конкретного больного, индивидуально. Однако медикаментозная терапия оказалась малоэффективной при лечении МД.

В 1985 году Tsui впервые использовал для лечения спастической кривошеи препарат ботулотоксина А (БТА). Действующей основой препарата БТА является ослабленный токсин, типа А, вырабатываемый грамположительной анаэробной бактерией *Clostridium botulinum*. Нейротоксин этого препарата окружен и стабилизирован крупными пептидными молекулами гемагглютининовой и других нетоксических белков. Большая моле-

кулярная масса обеспечивает местное действие препарата, поскольку в данном случае возможна лишь медленная диффузия, которая не превышает 4 см в диаметре от места введения. В Республике Беларусь зарегистрирован единственный препарат БТА - Диспорт.

В одном флаконе находится 500 биологических единиц (ЕД). Диспорт действует как блокатор синапсов соматических двигательных и преганглионарных симпатических нервных окончаний, а так же парасимпатической вегетативной системы. В результате репаративных процессов нормальные физиологические процессы в синапсах восстанавливаются через 3-6 месяцев. Поэтому Диспорт обеспечивает временную хемоденервацию мышц. Именно это его качество используется при лечении МД. Основные формы МД, подлежащих лечению Диспортом, перечислены в таблице. Физиологический смысл терапии - временное «выключение» патологически гиперактивных мышц, приводящих к дистоническим позам.

Накопленный в мире опыт лечения МД препаратами БТА можно суммировать в нескольких положениях

1. Больные с небольшой длительностью МД подлежат наблюдению и медикаментозному лечению, поскольку известно, что в 25% случаев возникает спонтанная длительная ремиссия. Если эффекта от лечения нет, показано введение препарата БТА.
2. Фокальная МД - прямое и основное в неврологии, показание для лечения препаратами БТА.
3. Сегментарная и генерализованная МД при расчете места инъекции и доз препаратов БТА рассматриваются как набор фокальных и дистоний.
4. Лечение препаратами БТА подлежат МД любой этиологии (т.е. это синдромальный вид терапии).
5. Введение препарата осуществляется лишь в те мышцы, которые обеспечивают патологические дистонические позы. Основные группы мышц - «мишеней» указаны в таблице. При неверном выборе «мишеней» или введении препарата мимо ее, эффекта достичь не удастся.
6. Начало паретического действия для мелких мышц лица - 2-3 сутки, крупных

мышц шеи - 4-7 дней, максимальное действие наблюдается через 7-10 дней для мелких, 2-3 недель - для крупных мышц. Продолжительность действия Диспорта - 4-8 месяцев, после чего, рекомендуется повторить введение.

7. Эффективность Диспорта - от 75 до 85%.

8. Доза Диспорта колеблется при лечении блефароспазма от 240 до 120 ЕД, спастической кривошеи от 500 до 700 ЕД.

Поскольку существует феномен «затекания», т.е. распространения Диспорта по межфасциальным пространством, в диаметре 4-5 см от места введения, наблюдаются побочные действия, связанные с параличом соседних с «мишенями» мышц. При лечении блефароспазма это прежде всего преходящий птоз из-за пареза *m. levator palpebrae* и преходящая диплопия (парез *mm. bulbi oculi*), при лечении спастической кривошеи - преходящая дисфония или слабость мышц шеи.

Длительность течения осложнений - 2-3 недели.

В связи с особыми предосторожностями в хранении и транспортировке препарата, Диспорт не распространяется через аптечную сеть и не отпускается частным лицам. В сентябре 2001 была осуществлена государственная централизованная закупка Диспорта, который помещен на хранение в специализированные холодильные камеры. Создан Республиканский специализированный кабинет по лечению МД препаратами БТА, в функцию которого входят эпидемические исследования МД, отбор больных для терапии БТА, введение Диспорта и катамнестическое наблюдение за больными этой группы. В настоящее время лечение проведено 21 больному, из них 18 - со спастической кривошеей, 2 - с блефароспазмом и 1 - с лицевым гемиспазмом. Двум больным с блефароспазмом инъекции осуществлялись повторно. По количеству проведенных инъекций наш кабинет уступает лишь лечебным учреждениям Москвы, Санкт-Петербурга и Казахстана, в которых введение БТА осуществляется уже более 5 лет. Это оказалось возможным благодаря государственной закупке препарата, в результате чего Диспорт вводится гражданам РБ бесплатно. Дальнейшая государственная поддержка программы лечения МД, безусловно, поможет

решить эту проблему. Тем не менее представляется допустимым организовать продажу Диспорта по предварительным заказам для обеспеченных лиц. Это позволит уменьшить очередность на введение препарата и получить его в нужные сроки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. В 2-х томах. Под редакцией Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман, П.В. Мельничук. Издательство «Медицина», М., 1995, том 2 - 511с.
2. Лис А. Тики: пер. с англ. - М., Медицина, 1989. - 336с.
3. Медицинская статистика. Классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10): Краткий вариант -Мн.: ООО «Асар» 2001 -400с.
4. О.Р. Орлова Фокальные дистонии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсокова. - №4, 1997. - с. 66-68 □г
5. Руководство по ортопедии и травматологии. Под редакцией Н.В. Волкова. Издательство «Медицина», М., 1968, том 2 -770с.